

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 octobre 2016

Date d'examen par la Commission : 22 juin 2016

L'avis de la Commission de la transparence adopté le 6 juillet 2016
a fait l'objet d'une audition le 5 octobre 2016.
L'avis ci-après a été adopté le 19 octobre 2016.

mémantine chlorhydrate

EBIXA 10 mg, comprimé pelliculé

4 plaquettes de 14 comprimés (CIP : 34009 359 553 1 9)
98 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 34009 570 779 6 9)
100 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 34009 564 933 7 1)
112 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 34009 359 554 8 7)

EBIXA 20 mg, comprimé pelliculé

2 plaquettes de 14 comprimés (CIP : 34009 387 403 0 1)
98 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 34009 573 705 3 4)

EBIXA 5 mg/pression, solution buvable

1 flacon de 50 ml avec pompe doseuse (CIP : 34009 359 556 0 9)

Laboratoire LUNDBECK SAS

Code ATC	**N06DX01 (médicament anti-Alzheimer, antagoniste des récepteurs de la NMDA)**
Motif de l'examen	**Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale. Renouvellement d'inscription.**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. »**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM initiale	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 15/05/2002.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments soumis à prescription médicale restreinte : - Médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement - Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.
Classification ATC	2016 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06D Médicaments de la démence N06DX Autres antidémentiels N06DX01 Mémantine

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant le rapport d'évaluation et après débat et vote, la Commission estime :

02.1 Service Médical Rendu

◗ La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie fréquente et grave.
La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. Ses causes seraient multifactorielles, l'augmentation de l'âge apportant le plus grand risque. Jusqu'à 5% des cas sont liés à des causes génétiques, l'histoire médicale et de vie seraient également des facteurs contributifs. La MA est définie par l'association d'un syndrome démentiel et par l'existence de lésions cérébrales spécifiques à l'examen histologique du cerveau (perte neuronale, présence de dégénérescences neuro-fibrillaires et de plaques amyloïdes). Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives : mémoire, langage et attention, fonctions visio-spatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade. L'évolution de la maladie est le plus souvent progressive, avec aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance (perte d'autonomie du patient) vis à vis de tous les actes de la vie et des troubles du comportement de moins en moins supportables pour les familles (apathie, agitation, agressivité, fugues, délires, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé.

◗ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables reste faible : la taille d'effet attendu reste au mieux modeste (effet essentiellement sur les troubles cognitifs après 6 mois de traitement) et au prix du risque de survenue d'effets indésirables pouvant nécessiter l'arrêt du traitement (troubles digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques notamment) et d'interactions médicamenteuses et altérer la qualité de vie.

◗ Les données pharmaco-épidémiologiques en conditions réelles d'utilisation des médicaments spécifiques de la MA ne permettent pas de conclure à un impact favorable sur les symptômes des patients.
Lors de la réévaluation de 2011, la Commission avait considéré « qu'il serait donc nécessaire que des données de qualité soient disponibles en France chez les personnes atteintes de MA permettant de documenter les conditions d'utilisation des médicaments prescrits dans le cadre de cette pathologie, leurs modalités de prise en charge, ainsi que les critères de santé publique (bénéfice pour le patient à moyen et long terme, impact sur l'organisation des soins, etc.). Ces données ne sont pas disponibles en 2016.
Compte tenu de l'absence d'argument en faveur d'une pertinence clinique des effets versus placebo dans les études disponibles, du risque avéré d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses chez des patients âgés et souvent polymédiqués, la Commission considère que ces médicaments n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique.

◗ Il n'existe pas d'autre médicament ayant une indication validée (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. D'autres interventions non médicamenteuses (cf. stratégie thérapeutique) peuvent être envisagées pour prendre en charge les patients pour améliorer notamment leur qualité de vie et favoriser leur maintien à domicile.

◗ Intérêt de santé publique :
Le poids de la MA sur la santé publique est majeur compte tenu :
- d'une prévalence et d'une incidence élevées ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.

Dans la sous-population des sujets atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie (pour la mémantine), tout comme dans celle des sujets atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie (pour les IAChE), le poids sur la santé publique reste majeur.
L'amélioration de la prise en charge globale de la MA est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA successifs).
Les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un effet faible des traitements sur la cognition, le fonctionnement global et sur les activités de la vie quotidienne des patients par rapport au placebo. Néanmoins, l'impact rendu par ces médicaments en conditions réelles d'utilisation sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste toujours à démontrer car :
- la question de la transposabilité des résultats d'efficacité continue de se poser dans la mesure où les traitements n'ont été évalués que dans le cadre d'essais cliniques incluant des patients peu représentatifs de ceux rencontrés en conditions réelles d'utilisation (en termes d'âge, de comorbidités, de traitements associés), dont la durée de traitement était limitée le plus souvent à 6 mois et dans lesquels la présence d'un aidant était le plus souvent requise.
- les données sur les critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le poids sur les aidants ou la mortalité restent insuffisantes pour conclure à un impact favorable.

En conséquence, ces spécialités n'ont pas d'impact positif et pourraient avoir, du fait de leurs effets indésirables, un impact négatif sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments et du recul disponible, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités EBIXA est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription des spécialités EBIXA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

◗ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de EBIXA.